

IB-02



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/24, 47/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/62501</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月9日(09.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02594</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月19日(19.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/148591 1998年5月29日(29.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 佐野明彦(SANO, Akihiko)[JP/JP] 〒560-0011 大阪府豊中市上野西1丁目7-22 Osaka, (JP) 梶原匡子(KAJIHARA, Masako)[JP/JP] 〒664-0881 兵庫県伊丹市昆陽字佐藤前22-1 昆陽コーポA-402 Hyogo, (JP) 杉江敏彦(SUGIE, Toshihiko)[JP/JP] 〒561-0816 大阪府豊中市豊南町西3丁目20-40 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: CONTROLLED RELEASE PREPARATIONS HAVING MULTI-LAYER STRUCTURE</p> <p>(54)発明の名称 多層構造を有する放出制御製剤</p> <p>(57) Abstract Preparations whereby two or more drugs can be released separately at appropriate speeds depending on the disease or the release behaviors of one or more drugs can be precisely controlled, which consist of an outer layer wherein a water-soluble drug is dispersed in a carrier made of a biologically non-degradable and hydrophobic polymer material, and one or more inner layers wherein a water-soluble drug, differing in type or concentration from the one contained in the outer layer, is dispersed in a carrier made of a biologically non-degradable and hydrophobic polymer material, and in which the outer and inner layers are concentrically located in the diametral direction of stick type preparations and both or one of the ends in the axial direction are opened so as to directly come into contact with the environment.</p>		

(57)要約

本発明は、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した1以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円上に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するように開放することにより、疾患に応じて二種類以上の薬物を個々に適した速度で放出するか、または一種類以上の薬物の放出挙動を精密に制御しうる製剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア		TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CU コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CL キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

多層構造を有する放出制御製剤

5

発明の詳細な説明

発明の属する技術分野

本発明は医療上および畜産業上有用な薬物放出制御製剤に関する。より具体的には、薬効の効果的発現を目的とする、生体内において一種類以上の薬物を異なる挙動で放出することのできる、多層構造薬物放出制御製剤に関する。

10

従来の技術

15

適切な量の薬物を疾患部位へ効率的に送達することを目的としたドラッグデリバリーシステムの開発が行われている。個々の目的や疾患にあわせて様々なシステムが研究されており、一例として生体内に投与した後も分解を受けない疎水性高分子素材を担体に用いた薬物放出制御製剤が発明されている。このような製剤の薬物放出を制御する方法として、アルブミンなどの添加剤を用いる方法（特公平7-61959）や、疎水性高分子のみからなる外層を設ける方法（特開平7-187994）などが開示されている。しかしこれらの技術では、一製剤中に複数種類の薬物を含有する場合、薬物ごとに所望の挙動で製剤から放出されるように制御することは不可能である。この理由を以下に示す。

20

放出制御すべき薬物が水溶性の場合、薬物粉末は担体中に溶解せず、分散した状態で存在する。この製剤が水環境中に置かれると、製剤表面に存在する薬物粉末が外界の水に溶解して放出される。次に、その跡に形成された孔付近に存在する薬物粉末が溶解して放出する、といった現象の繰り返りでチャンネルが形成され、順次製剤内部の薬物も放出される。従って薬物放出挙動は、薬物粉末の水環境への溶解性や拡散速度などの物性によって影響される。従って複数の薬物を単一の担体に均一に分散した製剤では、薬物放出はこれらの物性にのみ影響を受けるので、意図的に薬物ごとに放出制御を行うことは不可能である。

25

特公平7-78017には、一種類以上の薬物を間欠的に放出するよう設計されたパルス的薬物放出製剤が開示されている。この製剤は、異なる時間帯に薬物を放出

するよう制御することは可能であるが、同一時間帯において複数の薬物を個別に放出制御することは出来なかった。しかし、疾患によっては一種類以上の薬物を、それぞれ異なる挙動で放出することがより効果的な場合がある。ところが上記のように、従来の技術においてはこれを一つの製剤で実現することはできなかった。

5 一方、例えばUS 4,351,337には生分解性多層構造製剤が開示されているが、これは生体内の酵素などによって分解するポリアミノ酸を担体に用いた製剤であり、薬物は拡散と担体の分解によって放出される。従って、このような生分解性多層構造製剤は生体内の酵素などによって薬物放出挙動に影響を受けるという問題があった。

10 発明が解決しようとする課題

本発明はかかる観点に鑑みて創案されたもので、その目的とするところは、疾患に応じて二種類以上の薬物を個々に適した速度で放出する製剤、または一種類以上の薬物の放出挙動を精密に制御しうる製剤を得ることにある。この課題そのものも本発明者らが独自に見出したものである。

15 課題を解決するための手段

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、生体内埋め込み型の棒状製剤を多層構造にし、各層の配置や構造を工夫することが、一種類以上の薬物を異なる挙動で放出する上で重要な鍵である事を見出した。本発明の製剤はさらに、生体内で分解せず酵素等の影響を受けない生体内非分解性疎水性高分子を担体に用いることで、生体内で安定した薬物放出を得ることができる。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した1以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円状に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するよう開放している製剤。

[2]外層と水溶性薬物が分散した内層、または水溶性薬物が分散した2つの内層の間に、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層が存在する[1]記載の製剤。

[3]各層が、互いに異なる水溶性薬物を含有する[1]または[2]記載の製剤。

[4]各層が、互いに濃度の異なる同種の水溶性薬物を含有する[1]または[2]記載の製剤。

5 [5]外層または内層のうち少なくとも1層が2種類以上の薬物を含有する[1]～[4]のいずれか一項に記載の製剤。

[6]生体内非分解性で疎水性の高分子素材がシリコーンである[1]～[5]のいずれか一項に記載の製剤。

図面の簡単な説明

10 図1は、本発明の製剤を例示する断面図および斜視図ならびにその製剤からの各薬物の累積放出率の経時変化を模式的に表したグラフである。

図2は、試験例1に於ける実施例1の製剤からのOVAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

図3は、試験例2に於ける実施例2の製剤からのIL-1 β およびアビジンの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

15 図4は、試験例3に於ける比較例1の製剤からのHSAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

図5は、試験例4に於ける比較例2の製剤からのHSAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

発明の実施の形態

20 本明細書に於いて、外層とは棒状製剤の径方向の最も外側の層、即ち径方向にみて外部環境に直接接触する層を意味する。

本発明の製剤を図1に例示する。また、それぞれの製剤からの各薬物の累積放出量の経時変化を模式的に表したグラフもあわせて示す。

(a)は、各層毎に異なる種類の薬物を含有する製剤であり、

25 1は、1種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

2は、1種もしくはそれ以上の、1とは異なる薬物を含有する層を表す。

(b)は、各層毎に異なる種類の薬物を含有する製剤であり、

4は、1種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

5は、1種もしくはそれ以上の、4、6と異なる薬物を含有する層を、

6は、1種もしくはそれ以上で、4、5と異なる薬物を含有する層を表す。

(c)は、同じ種類の薬物を各層毎に異なる濃度で含有する製剤であり、

7は、1種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

8は、7と同じ薬物を7、9と異なる濃度で含有する層を、

5 9は、7と同じ薬物を7、8と異なる濃度で含有する層を表す。

なお、累積放出量の経時変化のグラフは、層中の薬物濃度が $7 < 8 < 9$ の場合を示す。

(d)は、薬物を含有する層の間に生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層を含む製剤であり、

10 10は、1種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

11は、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層を、

12は、10と同じ薬物を異なる濃度で含む層、または10と異なる薬物を含有する層を表す。

本発明でいう異なる薬物、または水溶性薬物の種類が異なるとは、物質的に異なる薬物である場合や、複数の薬物の組み合わせが異なることも含む。より具体的には、上記(a)を例にとれば次のような場合を含む；

- 15 (1) 層1が薬物Aを含有し、層2が薬物Bを含有する。
- (2) 層1が薬物Aを含有し、層2が薬物Aおよび薬物Bを含有する。
- (3) 層1が薬物Aおよび薬物Bを含有し、層2が薬物Aおよび薬物Cを含有する。
- 20 (4) 層1が薬物Aおよび薬物Bを含有し、層2が薬物Cおよび薬物Dを含有する。

本発明に使用できる生体内非分解性で疎水性の高分子素材としては、生体適合性であれば特に制限はないが、成形が容易などの点からシリコンが好ましく、
25 例えばサイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750、ダウコーニング（登録商標）MDX4-4210メディカルグレードエラストマー等のシリコンが用いられる。この他エチレンビニル酢酸共重合体、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどが挙げられる。

本発明における水溶性薬物としては、水に溶解するものであればよく、分子量等に関係しない。具体的な例を以下に示すが、これらによって限定されるものではない。インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカイン類、コロニー刺激因子、エリスロポエチンなどの造血因子類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、インシュリンなどのホルモン類、ソマトメジン、神経成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子などの成長因子類、細胞接着因子、免疫抑制剤、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなどの酵素、血液凝固第八因子などの血液凝固因子類、BMP (Bone Morphogenetic Protein) などの骨代謝関連蛋白、ヒトおよび/または動物用ワクチンとして使用されうる抗原類、アジュバント類、がん抗原、核酸類、抗体類、アドリアマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンなどの抗癌剤、抗生物質、抗炎症剤、アルキル化剤などが挙げられる。なお、ここでいうインターフェロンとは、 α 、 β 、 γ その他のいずれのインターフェロンでも良く、またそれらの組み合わせでも良い。同様にインターロイキンはIL-1、IL-2、IL-3その他のいずれでも良く、コロニー刺激因子はmuluti-CSF (多能性CSF)、GM-CSF (顆粒球-単球マクロファージCSF)、G-CSF (顆粒球CSF)、M-CSF (単球マクロファージCSF) その他のいずれでも良い。また、抗原としてはトキシノイド、ワクチン及び生ワクチン自体あるいはこれらから得られる物質が挙げられるが、これに限定されるものではない。

疾患に応じてこれらの薬物が均一に分散した層を同心円状に径方向に配置し、所望の放出が得られるようにする。例えば、早期に放出することが望ましい薬物は外側の層に配置し、長期間持続放出することが望ましい薬物はできるだけ内側の層に配置する。特に長期間の持続が望ましい場合には、担体素材のみからなる層の内側に配置すればよい。生体内非分解性疎水性高分子のみからなる層は水の浸入と水溶性薬物の放出を妨げるので、水の浸入および薬物の放出が棒状製剤の軸方向の端のみに限定され、生体内非分解性疎水性高分子のみからなる層より内側に存在する層においては一定速度で長期間薬物が持続放出するようになる。

本発明の製剤には、薬物の安定化や放出制御などの目的で必要に応じて添加剤を使用することが出来る。添加剤としては、医薬的に許容されるものであればよく、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどの塩類、グリシン、アラニン、グルタミン酸ナトリウムなどのアミノ酸類、乳糖、マンニトールなどの糖類、ゼラチン、コラーゲン、アルブミンなどの蛋白類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

担体中に分散される薬物と添加剤が全体の重量に占める割合は、実質的な分散、成形が可能であれば特に制限はないが、好ましくは薬物と添加剤の合計重量が全体の重量の50%以下、好ましくは5%以上40%以下、更に好ましくは25%以上35%以下である。なお、薬物含有量は目的とする薬物の種類、処置する疾患等によって変動しうることは当然である。

本発明製剤は棒状であればよく、軸方向に直角の断面から見た場合、2以上の層部分を含有する。その層部分は同心円状に配置され、各層間で薬物の種類および/または含有量が異なる。本発明の一態様として、本発明製剤の外形の斜視図と断面図を図1に示す。

本発明製剤の大きさは投与する動物や投与部位によって変化するが、好ましくは直径10mm以下、軸方向の長さが50mm以下、さらに好ましくは直径0.5mm以上5mm以下、軸方向の長さが3mm以上35mm以下である。また、各層の厚みは、担持すべき薬物の量や所望の放出持続期間によって決定される。

本発明製剤を製造するには、各層を個別に作製してもよいし、同時に作製してもよい。例えば、一番内側の第一層を棒状に成形し、第二層の外径と同じ直径をもつ棒状の鋳型の中に中心を合わせて挿入する。この鋳型の中に第二層をなす薬物含有担体物質を注入し、硬化させる。硬化後鋳型をはずすことで、本発明の製剤が得られる。また、一番内側の第一層を棒状に、第二層を中空のチューブ状に成形し、第一層と第二層を組み合わせることによっても本発明の製剤が得られる。これらは第一層が内層、第二層が外層の製剤を製造する方法であるが、同じ操作を繰り返すことにより複数の内層を有する製剤を得ることもできる。さらに、同心円状に配置されたノズルより別々に調製された各層の薬物含有担体物質を押し出すことによっても本発明の製剤が得られるが、本発明の製造方法はこれらに限

定されない。

外層に存在する薬物は前記の薬物の溶解、チャンネル形成のメカニズムに従って1層のみからなる製剤と同様の放出挙動を示すことが予想されるが、内層に存在する薬物についてはどのような挙動で放出されるか不明であった。本発明の製剤では、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した複数の層を棒状製剤の径方向に配置することで、外層に存在する薬物は初期から速い速度で短期間に放出され、内層に存在する薬物はそれよりも遅い速度で長期間放出されることがわかった。また、外層と水溶性薬物が分散した内層との間、または水溶性薬物が分散した2つの内層の間に水および薬物を透過しない生体内非分解性疎水性高分子素材のみからなる層が存在する場合には、外層に存在する薬物は一次的な挙動で速く放出され、内層に存在する薬物はゼロ次の挙動でゆっくりと長期間放出されるようにすることができる。また、薬物の種類は同一で濃度が異なる二層以上を径方向に配置した棒状製剤では、複雑な放出挙動を自在に得られるようにできる。

本製剤は、例えば癌治療に用いられる。ブレオマイシンは細胞周期のS期延長とG2ブロックを起こすので、ブレオマイシン投与により全ての分裂細胞はG2期に同調する。この状態にした上でG2期に高感受性を示すマイトマイシンを投与することにより、より多くの分裂細胞を殺すことができる。外層にブレオマイシン、内層にマイトマイシンを含有させた本発明の製剤では、ブレオマイシンを初期に速い速度で放出させて細胞を同調化させ、さらにマイトマイシンを持続放出してG2期の細胞を殺すので、一つの製剤で効率的な癌治療が行えると期待できる。

また、他の応用例として骨折治療が挙げられる。繊維芽細胞成長因子FGFは比較的初期の治癒過程に働き軟骨増殖を促進させるが、その後の軟骨の石灰化過程では抑制的に作用するので、長期間骨折部位に存在することは望ましくない。一方、インスリン様成長因子IGF-1は骨細胞の成熟化作用を有する。従って、外層にFGFを、内層にIGF-1を含有した本発明の製剤では、FGFを初期に速い速度で放出して骨折部位の軟骨増殖を促進し、IGF-1により軟骨細胞を成熟させるので、一つの製剤で効率的な骨折治療が行えると期待できる。

またその他の応用例として、LHRHアゴニストのような、ダウンレギュレーション

ンにより治療効果を発揮する薬物への適用が有用である。即ち、LHRHアゴニストは最初に高用量投与するとレセプターのダウンレギュレーションにより性ホルモンの分泌抑制を起こし、その後持続的な投与により性ホルモン分泌抑制状態が維持される。これにより前立腺癌や子宮内膜症などの治療が行われている。LHRHアゴニストを含有する最外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる中間層と、LHRHアゴニストを含有する内層からなる本発明の製剤では、最外層中のLHRHアゴニストを速い速度で放出し、内層中のLHRHアゴニストを持続的に放出できるので、本治療に最適な薬物放出挙動が得られる。

本発明の製剤は他に、例えばワクチンとして利用することが出来る。最近の研究で、DDS技術を利用して抗原物質を徐放化することにより、通常の水性注射剤と比較してより効果的に免疫反応を賦活化できると報告されている。このとき、さらに効果を高めるためにアジュバントを併用することが考えられる。アジュバントとは、それ自身は抗原性を持たないが抗原の免疫原性を強める働きをするものの総称である。しかし、アジュバントは注射した局所に強い炎症反応をもたらす場合があり、抗原物質と同じように長期間徐放化されることは望ましくない。これに対して本製剤では、アジュバントを初期に速い速度で放出し、抗原は長期間徐放するように制御できる。これにより、アジュバントで免疫担当細胞を局所に集積し、該局所に抗原物質を長期間供給することが可能となり、安全かつ効果的なワクチン製剤を得ることが出来る。

実施例

以下に本発明の実施例を示すが、発明の内容はこれらに限定されない。

実施例 1

卵アルブミン(OVA)100mg/ml水溶液25gを凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末1を得た。また、インターフェロン(IFN)114MU/ml水溶液386.8gに牛血清アルブミン(BSA)16.8gを加えて混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末2を得た。一方、サイラスティック(登録商標)メディカルグレードETREラストマーQ7-4750 A成分1.05gと同B成分1.05gを混合した。混合後、速やかに上記粉末1の0.90gを練合し、シリンジに充填した。また、サイラスティック(登録商標)メディカルグレードETREラスト

トマーQ7-4750 A成分17.5gと同B成分17.5gを混合した。混合後、速やかに上記粉末2の15.0gを練合し、別のシリンジに充填した。各充填物を、OVA含有練合物が内側、IFN含有練合物が外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルから圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させた。これを切断して本発明の製剤1を得た。

実施例 2

アビジン5mg/ml水溶液27.06gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.73g、マンニトール150mg/ml水溶液5.74gを混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末3を得た。また、IL-1 β 2mg/ml水溶液57.45gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液10.49g、マンニトール150mg/ml水溶液35.01gを混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末4を得た。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750 A成分1.05gと同B成分1.05gを混合した。混合後、速やかに上記粉末3の0.90gを練合し、シリンジに充填した。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750 A成分8.4gと同B成分8.4gを混合した。混合後、速やかに上記粉末4の7.20gを練合し、別のシリンジに充填した。各充填物を、アビジン含有練合物が内側、IL-1 β 含有練合物が外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルから圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させた。これを切断して本発明の製剤2を得た。

比較例 1

IFN90MU/ml水溶液35.1gと人血清アルブミン(HSA) 78mg/ml水溶液47.2g、グルタミン酸ナトリウム1.05gおよび純水401.5gを混合し、噴霧乾燥した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750 A成分1.8gと同B成分1.8gを混合した。混合後、速やかに上記粉末2.4gを練合した。この練合物をシリンジに充填した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750 A成分50gと同B成分50gを混合し、別のシリンジに充填した。薬物含有サイラスティックを内側、サイラスティックのみを外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルより圧力をかけて押し出し、37℃で一週間静置して硬化させた。これを切断して比

較製剤 1 を得た。

比較例 2

IFNを10.6MU/ml、HSAを10mg/mlの濃度で含有する水溶液1493.1gにグリシン
4.98gを混合し、噴霧乾燥した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカ
5 ルグレードE T RエラストマーQ7-4750 A成分0.9gと同B成分0.9gを混合した。
混合後、速やかに上記粉末1.2gを練合した。これをシリンジに充填し、直径
1.6mmの孔から圧力をかけて押し出し、37℃で一週間静置して硬化させた。これ
を切断して比較製剤 2 を得た。

試験例 1

10 1cmの長さに切断した実施例 1 の製剤を0.3% Tween20、0.01%アジ化ナトリウ
ムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)2ml中に入れて静置し、放出されるOVAを
ELISAで、IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図 2 に示す。

試験例 2

15 1cmの長さに切断した実施例 2 の製剤を0.3% Tween20、0.01%アジ化ナトリウ
ムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)2ml中に入れて静置し、放出されるアビジン、
IL-1 β をそれぞれELISAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図 3 に示す。

試験例 3

20 1cmの長さに切断した比較例 1 の製剤を0.5%BSA、0.01%アジ化ナトリウムを
含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)10ml中に入れて静置し、放出されるHSAをELISAで、
IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図 4 に示した。

試験例 4

25 1cmの長さに切断した比較例 2 の製剤を0.5%BSA、0.01%アジ化ナトリウムを
含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)10ml中に入れて静置し、放出されるHSAをELISAで、
IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果をそれぞれ図 5 に示した。
本発明の製剤ではIFNとOVAの放出挙動を個別に制御することが出来た。すなわ
ち、外層に存在する薬物（実施例 1 ではIFN、実施例 2 ではIL-1 β ）は早期に放
出を終了し、内層に存在する薬物（実施例 1 ではOVA、実施例 2 ではアビジン）
は測定期間中徐放化した（図 2, 3）。一方、比較例 1, 2 の製剤はIFNとHSAを
同一のパターンで放出した（図 4, 5）。

実施例 3

実施例 1 のOVA、サイラスティック（登録商標）の混合物を最内層に、サイラスティック（登録商標）のみを中間層に、IFN、BSAおよびサイラスティック（登録商標）の混合物を最外層になるように同心円状に配置された外径5mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させる。これを切断して本発明の製剤 3 を得る。

実施例 4

50MU/mlのIFN水溶液3.62mlとHSA粉末1g、純水15.38mlを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 5 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードE T RエラストマーQ7-4750 A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに0.90gの粉末 5 を練合する。50MU/mlのIFN水溶液56.0mlとHSA粉末1gを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 6 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードE T RエラストマーQ7-4750 A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに0.90gの粉末 6 を練合する。また、100MU/mlのIFN水溶液347mlとHSA粉末0.6gを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 7 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードE T RエラストマーQ7-4750 A成分0.35gと同B成分0.35gを混合する。混合後、速やかに0.30gの粉末 7 を練合する。粉末 7 とサイラスティック（登録商標）の混合物を最内層に、粉末 6 とサイラスティック（登録商標）の混合物を中間層に、粉末 5 とサイラスティック（登録商標）の混合物を最外層になるように同心円状に配置された外径2mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤 4 を得る。

実施例 5

インフルエンザ A 抗原（ケミコン社製、品番AG-845）5mlとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.87g、マンニトール150mg/ml水溶液6.22gおよび純水20gを混合し、凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 8 を得る。また、IL-2 1mg/ml水溶液29.63gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液10.63g、マンニトール150mg/ml水溶液35.42gおよび純水110.45gを混合し、凍結乾燥する。

凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末9を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに上記粉末8の0.90gを練合し、シリンジに充填する。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETR
5 エラストマーQ7-4750A成分8.4gと同B成分8.4gを混合する。混合後、速やかに上記粉末9の7.20gを練合し、別のシリンジに充填する。各充填物を、インフルエンザ抗原含有練合物を内層に、IL-2含有練合物が外層になるように、同心円状に配置された直径1.6mmおよび1.9mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤5を得る。

10 実施例6

塩酸ブレオマイシン粉末を窒素雰囲気下で粉碎して粉末10を得る。また、マイトマイシンC粉末を窒素雰囲気下で粉碎して粉末11を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分
8.4gと同B成分8.4gを混合する。混合後、速やかに上記粉末10の7.2gを練合し、
15 シリンジに充填する。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分8.4gと同B成分8.4gを混合する。混合後、速やかに上記粉末11の7.2gを練合し、別のシリンジに充填する。各充填物を、マイトマイシンC含有練合物を内層に、塩酸ブレオマイシン含有練合物が外層になるように、同心円状に配置された直径1.9mmおよび2.3mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤6を得る。
20

実施例7

インスリン様成長因子(IGF-1)20.17mgとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.84g、マンニトール150mg/ml水溶液6.13gおよび純水25gを混合し、凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末12を得る。また、塩基性繊維芽細胞成長因子(bFGF)35.90mgとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.82g、マンニトール150mg/ml水溶液6.06gおよび純水24.67gを混合し、凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末13を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同
25

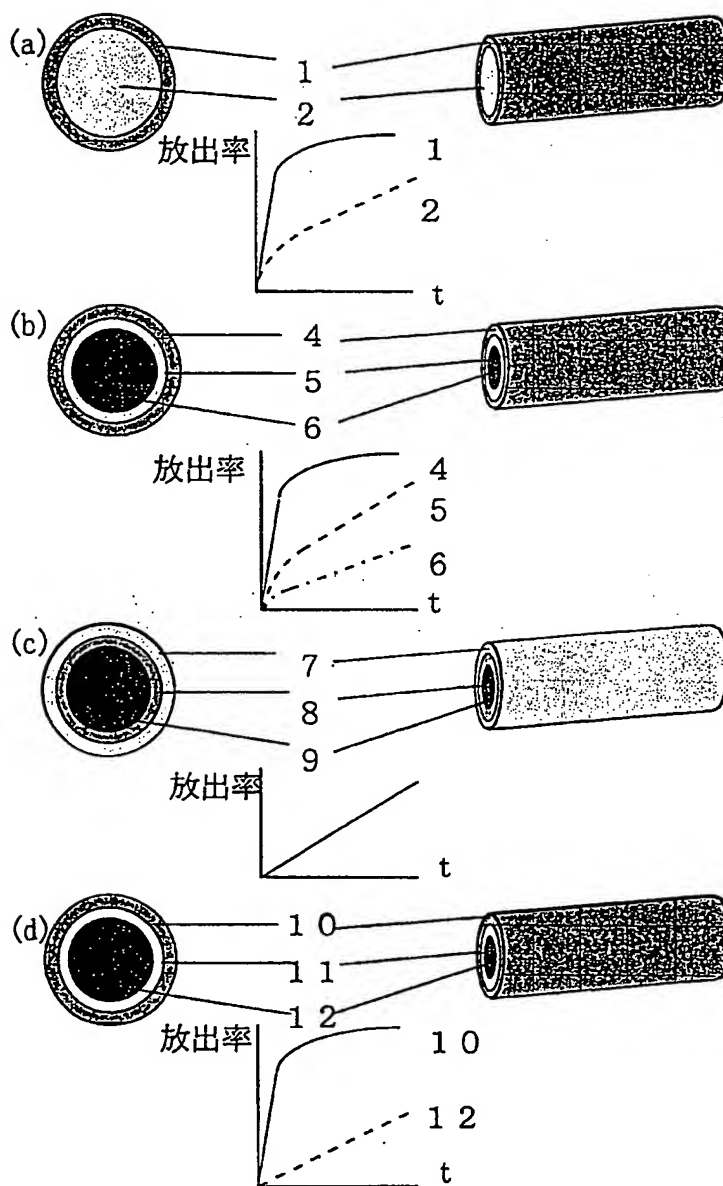
- B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに上記粉末12の0.90gを練合し、シリ
ンジに充填する。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードET
RエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速や
かに上記粉末13の0.90gを練合し、別のシリンジに充填する。各充填物を、
- 5 IGF-1含有練合物を内層に、bFGF含有練合物が外層になるように、同心円状に配
置された直径1.6mmおよび1.9mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日
間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤7を得る。

請求の範囲

1. 生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した1以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円状に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するよう開放している製剤。
- 5
2. 外層と水溶性薬物が分散した内層との間、または水溶性薬物が分散した2つの内層の間に、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層が存在する請求項1記載の製剤。
- 10
3. 各層が、互いに異なる水溶性薬物を含有する請求項1または2記載の製剤。
4. 各層が、互いに濃度の異なる同種の水溶性薬物を含有する請求項1または2記載の製剤。
5. 外層または内層のうち少なくとも1層が2種類以上の薬物を含有する請求項1～4のいずれか一項に記載の製剤。
- 15
6. 生体内非分解性で疎水性の高分子素材がシリコーンである請求項1～5のいずれか一項に記載の製剤。

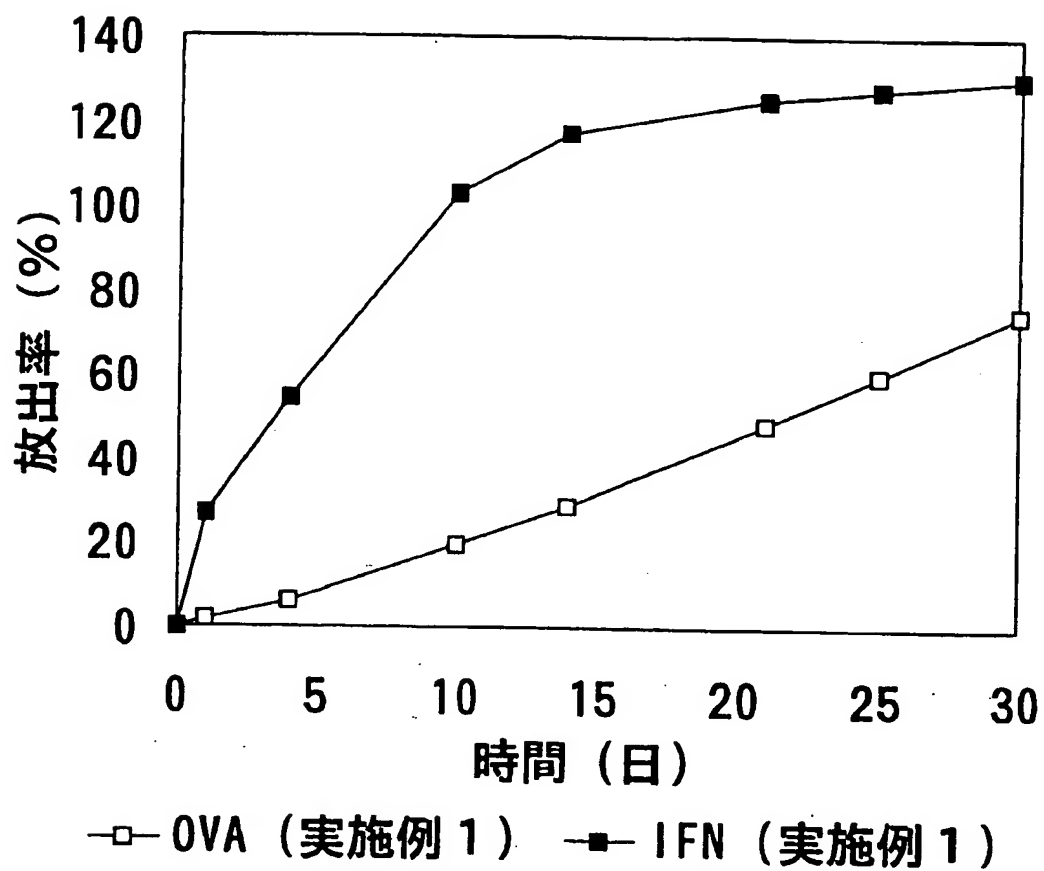
1/5

第1図



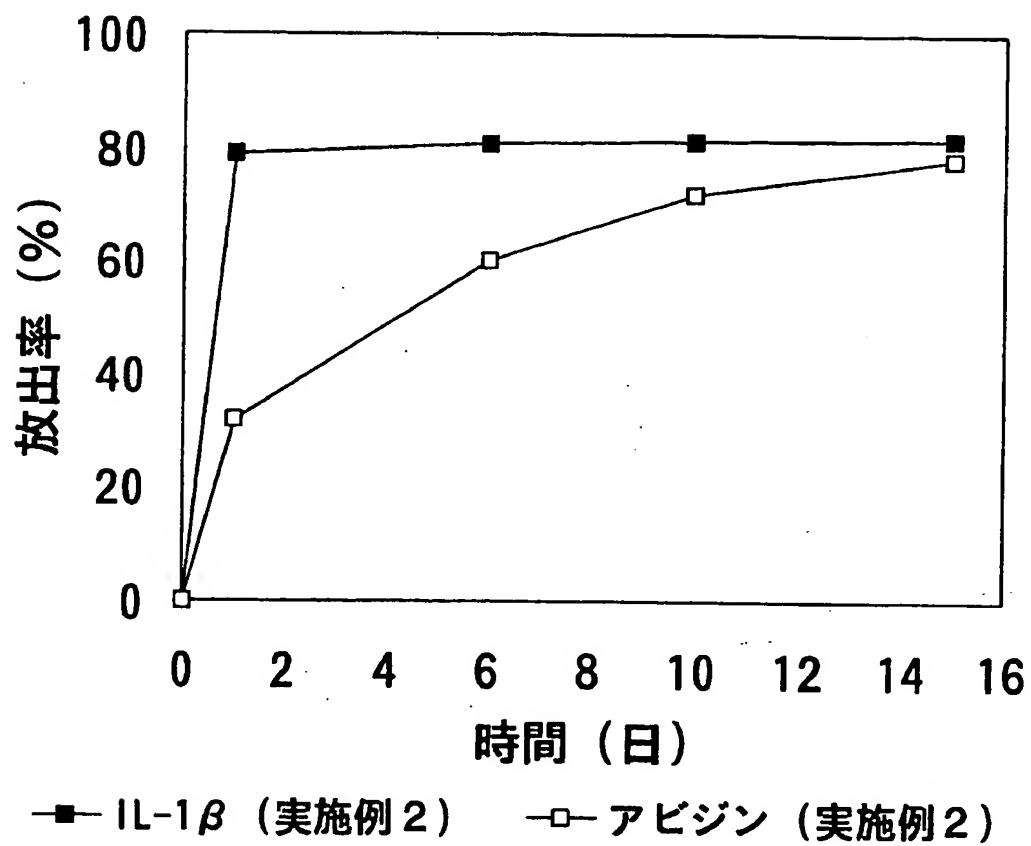
2/5

第2図



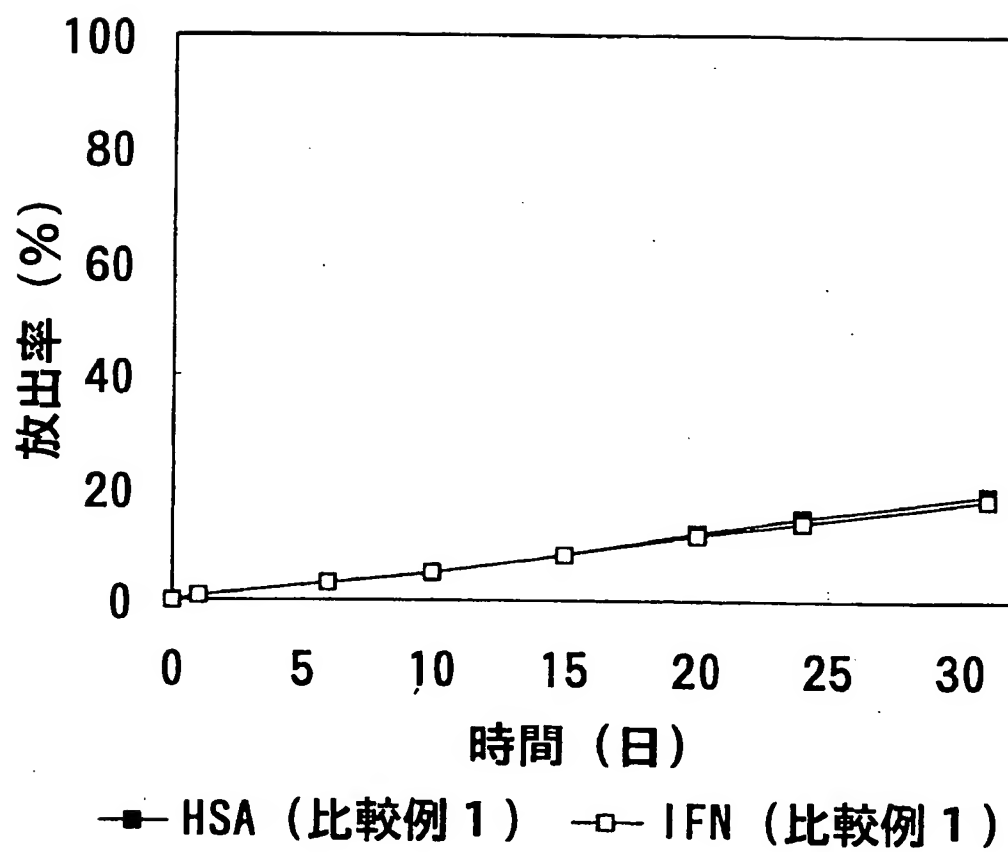
3/5

第3図



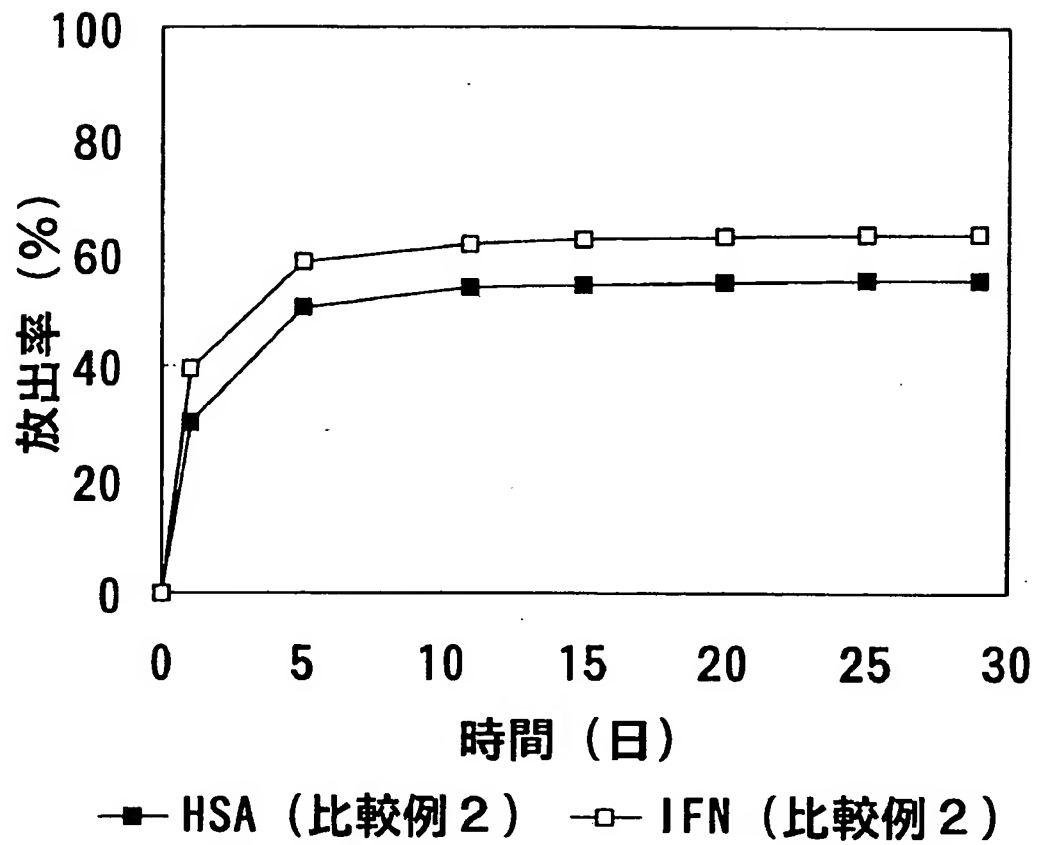
4/5

第4図



5/5

第5図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K9/24, A61K47/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K9/24, A61K47/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-331996, A (Laboratoire Virbac),	1-5
Y	17 December, 1996 (17. 12. 96) & EP, 722656, A1 & US, 5776481, A & FR, 2729539, A1	6
Y	JP, 62-174031, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 30 July, 1987 (30. 07. 87) (Family: none)	6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
24 August, 1999 (24. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K9/24, A61K47/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K9/24, A61K47/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 8-331996, A (ラボラトワール ヴィルバク) 17.12月.1996 (17.12.96) & EP, 722656, A1 & US, 5776481, A & FR, 2729539, A1	1-5 6
Y	J P, 62-174031, A (住友製薬株式会社), 30.7月.1987 (30.07.87) (ファミリーなし)	6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.08.99

国際調査報告の発送日

24.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷口 博

4C

7432

電話番号 03-3581-1101 内線 3452